

# KRONIČNI VRIJED – NOVE SPOZNAJE O ETIOPATOGENEZI I SUVREMENI TERAPIJSKI POSTUPAK

SANDRA MARINOVIĆ KULIŠIĆ

*Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za dermatologiju i venerologiju, Zagreb, Hrvatska*

Potkoljenični vrijed je najčešći oblik ulceracija na donjim ekstremitetima. Prevalencija potkoljeničnog vrijeda varira od 0,1 % do 0,6 % ukupne populacije – ovisno o zemlji i studiji. U većini studija se ipak navodi da 1 % populacije tijekom života barem jednom oboli od venskog vrijeda. Posljednje desetljeće došlo je do novih spoznaja o upalnoj fazi u kroničnom vrijedu, o značenju metaloproteinaza, faktora rasta, nepravilnoj mišićnoj funkciji, vaskularnoj insuficijenciji i prisutnost biofilma u vrijedu koji priječi fazu zacjeljivanja. Postoji nekoliko hipoteza kojima se nastoje objasniti patofiziološki koraci koji vode od venske hipertenzije u potkoljenični vrijed. Poznavanje patofiziologije vrijeda i postavljanje točne dijagnoze temelj su suvremenog zbrinjavanja venskog vrijeda. Moderne suportivne obloge danas poboljšavaju kvalitetu života bolesnika, no potrebna je njihova ciljana primjena prema postupniku i indikacijama. Najučinkovitija je danas u odstranjenju biofilma u vrijedu primjena hidrofiber obloga sa srebrom i dezinficijensom, jer utječu na odstranjenje i sprječavanje novonastalog biofilma u vrijedu.

**Ključne riječi:** kronični vrijed, infekcija, biofilm, antimikrobne obloge

**Adresa za dopisivanje:** Dr. sc. Sandra Marinović Kulišić, dr. med.  
Klinički bolnički centar  
Klinika za dermatovenerologiju  
Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu  
Šalata 4  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: sandra.marinovic@zg.htnet.hr

## UVOD

Venski vrijed je područje diskontinuiteta kože, najčešće smješteno u distalnim dijelovima potkoljenica, a posljedica je kronične venske bolesti – venske hipertenzije. Različite je veličine i oblika, ponekad obuhvaća i cijelu cirkumferenciju ekstremiteta.

Posljednje se desetljeće u istraživanjima kronične venske bolesti (KVB) došlo do novih spoznaja o upalnom putu: migraciji leukocita, aktivaciji plazma stanica i granulocita te povišenoj aktivnosti metaloproteinaze – što sve zajedno uzrokuje oštećenje venskog zalistka. Drugi važan čimbenik uključen u patofiziologiju venskog vrijeda je oštećena mišićna aktivnost. Mišićna funkcija u potkoljenici u zdravoj populaciji povećava brzinu protoka krvi i održava ravnotežu tekućine u cirkulaciji. U bolesnika s nepravilnom mišićnom funkcijom često nastaju promjene na koži i teži stadij KVB te nastanak vrijeda.

Supportivne obloge u liječenju vrijeda važan su dio skrbi za bolesnike. Na raspolaganju je mnoštvo različitih obloga te je za pravi izbor obloge potrebno dobro poznavanje generičkih skupina obloga, njihova djelovanja na proces cijeljenja rane, te odstranjenja biofilma u vrijedu koji je odgovoran za komplikacije i necjeljenje vrijeda.

### *Epidemiologija*

Učestalost venskog vrijeda, kao najteže manifestacije kronične venske bolesti, značajno raste kako populacija stari. Venski vrijed ne javlja se prije 60. godine života (1), a iznosi 0,7 % kod osoba starijih od 70 godina. Broj pacijenata koji pate od KVB je potcijenjen, jer je teško definirati bolest. Iako je klinički tijek KVB postepen, ipak tijekom vremena vrijed i KVB negativno utječu na zdravlje i kvalitetu života (1,2).

## Etiopatogeneza

Kronična venska bolest započinje pokretanjem kaskade događaja koji dovode do patoloških promjena u venama i tkivu, a posljedica je kronična venska hipertenzija. Sve vene imaju zalistke, koji funkcioniraju kao ventili, te sprječavaju retrogradni tijek krvi. Mišići potkoljenice i venski zalisci zajedničkom akcijom reguliraju venski krvotok u donjim udovima. Muskulatura svojim kontrakcijama tijekom hodanja uzrokuje pražnjenje dubokih vena s posljedičnim padom tlaka, a tijekom mirovanja zalisci svojim zatvaranjem sprječavaju refluks krvi. Pri tomu nastali diferencijal tlaka između dubokih i površinskih vena usmjeruje venski krvotok iz površinskog u duboki sustav, tj. u pravcu nižega tlaka. Kod insuficijencije venskih zalistaka i zatajivanja mišićne pumpe ne nastaje pad venskog tlaka u dubokim venama nakon mišićne kontrakcije, te je stoga onemogućeno usisavanje krvi iz površinskih u duboke vene (2-4).

Inkompetencija valvularnog sustava čini osnovu patogenetskog i patofiziološkog mehanizma KVB. Funkcionalno oštećeni zalisci u dubokim venama dopuštaju retrogradni tijek venske krvi pri hodu i stajanju i razvoj povišenog tlaka u periferiji venskog bazena. Pri takvim povišenim vrijednostima krvnog tlaka vraćanje krvi kroz perforantne vene u površinski venski sustav dovodi do dilatacije i valvularne insuficijencije, tj. do nastanka varikoziteta. Visoki venski tlak izravno se prenosi u superficijalne vene koje dreniraju insuficijentne perforantne vene i potkožno tkivo. Perforantne vene ulijevaju se u duboke vene kroz mišićne fascije. Preveliko rastezanje venske stijenke na mjestu polazišta perforantnih vena iz površinskog venskog sustava dovodi do dilatacije tih vena u prolazu kroz mišićnu fasciju. Povišen hidrostatski tlak uzrok je transudacije i stvaranje otoka, povećane permeabilnosti kapilara i izlaska eritrocita i plazme u intersticij zbog čega se pojavljuju promjene boje kože, dermatoskleroza te destrukcija tkiva u obliku vrijeda. Ovo je zbivanje osobito izraženo u području medijalnog maleola, gdje zbog visokog tlaka nastaje transudacija seruma i propuštanje plazme, elektrolita, fibrinogena, eritrocita i makromolekula u intersticijski prostor, a perivaskularna depozicija fibrina smanjuje opskrbu kisikom kože i potpornog tkiva. Kao posljedica javljaju se edem, hipoksija tkiva, hemosiderinske pigmentacije na koži i nastanak vrijeda.

Postoji više teorija kojima se pokušava objasniti nastanak potkoljeničkog vrijeda (1-5). Najčešće se navodi "fibrin cuff theory" (barijera perfuzije kisika i nutritivnih tvari), kao posljedica prekapilarne fibroze gdje se povećava aktivnost upalnih stanica u okolno tkivo, te one oslobađaju proteinaze. Kapilarno oštećenje i fibrinska naslaga dovode do smanjenja ishrane okol-

nog tkiva te time nastaje vrijed koji ne cijeli. Teorija "white cell trapping theory" tumači da leukociti adheriraju na stanice endotela i uzrokuju tkivnu ishemiju te vaskulamo oštećenje oslobađanjem proteolitičkih enzima. Aglutinacija leukocita i adhezija na endotel zahtijeva istodobnu izražajnost adhezijskih molekula na stanicama endotela [intracelularna adhezijska molekula-1 (ICAM-1), vaskularna adhezijska molekula-1 (VCAM-1), E - selektin] i na leukocitima (5-9). Navedeni procesi dovode do brze migracije leukocita i monocita prema mjestu upale, gdje započinju odgovor na agresiju otpuštanjem upalnih medijatora i destrukcijom tkiva. Upalna interakcija leukocita i endotela ima važnu ulogu u nastanku venske bolesti i služi kao mehanizam okidanja za popuštanje zalistaka, refluksa i razvoja varikoznih vena, sve do vrijeda na potkoljenicama (4-7).

## KLASIFIKACIJA KRONIČNE VENSKE BOLESTI

U praksi se nalazi nekoliko predloženih klasifikacija no od 1994. g. prihvaćena je klasifikacija pod nadzorom *American Venous Forum* koji je predložio klasifikaciju i stupnjeve za donje okrajine s kroničnom venskom bolesti. Kako bi se napravile standardizirane metode za opisivanje stanja bolesnika oboljelih od KVB napravljena je klasifikacija temeljena na kliničkim, etiološkim, anatomske i patofiziološkim rezultatima, poznata pod skraćenicom CEAP (kliničko-etioloko-anatomsko-patofiziološka klasifikacija). Većina se bolesnika nalazi u inicijalnom stadiju bolesti (C1-C2) te imaju telengiektazije, retikularne i varikozne vene. Kronična venska bolest pojavljuje se kod bolesnika s edemom, oštećenjem kože ili venskim vrijedom (C3-C6) (2-4).

Klasifikacija CEAP razvijena je kao kompleksna, deskriptivna platforma za izvještavanje o dijagnostičkim postupcima kronične venske bolesti, kao i način rutinskog pohranjivanja i vođenja bolesnikove dokumentacije. Klasifikacija se temelji na sljedećim kriterijima:

*Klinička klasifikacija* se odnosi na klasifikaciju stupnja ozbiljnosti bolesti, od potpuno zdravih nogu (0. stupanj) do aktivnih ulkusa (6. stupanj) (tablica 1).

Za svako kliničko stanje tom se klasifikacijom razlikuju:

- primarni od sekundarnih te od kongenitalnih slučajeva;
- refluks od opstruktivske patofiziologije;
- određuju se precizni anatomske segmenti zahvaćeni refluksom ili opstrukcijom.

**Tablica 1.**  
*Klinička klasifikacija CEAP (4)*

Stupanj 0	nevidljivi ili palpabilni znakovi venske bolesti
Stupanj 1	teleangiektazije ili retikularne vene
Stupanj 2	varikozne vene
Stupanj 3	edem
Stupanj 4	kožne promjene opisane kod venskih bolesti (pigmentacija, lipodermatoskleroza, venski edem)
Stupanj 5	kožne promjene opisane u stupnju 4 samo s izliječenim ulkusom
Stupanj 6	kožne promjene kao u stupnju 4, ali s aktivnim ulkusom
s –	simptomi koji uključuju bol, zatezanje, iritaciju kože, grčenje mišića, kao i druge tegobe koje se mogu pripisati venskoj disfunkciji
a –	asimptomatski

*Etiološka klasifikacija* (tablica 2) označava prirodu bolesti vena koje mogu biti urođene, primarne i sekundarne. Primarna bolest je sporo progresivan degenerativni venski poremećaj koji rezultira slabim venskim zidom što uzrokuje venski refluks i obično započinje u površinskim venama. Post-trombotička sekundarna bolest je progresivnija upalna bolest kod koje nastaje distorzija venskog zasliska i venskog zida te kombinacija opstrukcije i refluksa, koji obično započinje u dubokim venama.

**Tablica 2.**  
*Etiološka klasifikacija (4)*

Ec kongenitalna
Ep primarna
Es sekundarna (posttrombotska)
En nema venske etiologije

*Anatomska klasifikacija* se odnosi na smještaj proširenih vena. Jesu li površinske, duboke ili perforantne, odnosno kada se patologija nije mogla pripisati ni jednoj anatomskej kategoriji (tablica 3).

**Tablica 3.**  
*Anatomska klasifikacija (4)*

As površinske vene
Ap perforantne vene
Ad duboke vene
An nema anatomske etiologije

*Patofiziološka klasifikacija* određuje prisutnost refluksa u površinskim, komunikantnim ili dubokim venskim sustavima, kao i opstrukciju u tijeku krvi. Revidiranoj klasifikaciji dodana je nova kategorija (Pn) kojom se naglašava da nije određeno radi li se o refluksu ili opstrukciji (tablica 4) (4).

**Tablica 4.**  
*Patofiziološka klasifikacija (4)*

Pr refluks
Po opstrukcija
Pr,o refluks i opstrukcija
Pn nema venske patofiziologije

Američki venski forum je 2000. godine iz elemenata klasifikacije CEAP izveo sustav stupnjevanja ozbiljnosti bolesti vena [engl. *Venous Severity Score* (VSS sustav)]. VSS sustav je postupak evaluacije razrađen kao nadopuna klasifikaciji CEAP kako bi se omogućilo serijsko procjenjivanje. Svojstva VSS sustava neophodna su za longitudinalno praćenje kliničkog stanja bolesnika tijekom i nakon intervencije.

Ta se klasifikacija kombinira sa sustavom stupnjevanja ozbiljnosti venske bolesti:

- Stupanj venske nesposobnosti (engl. *Venous Disability Score* (VDS))
- Stupanj venske segmentne bolesti (engl. *Venous Segmental Disease Score* (VSDS))
- Stupanj kliničke ozbiljnosti stanja venske bolesti (engl. *Venous Clinical Severity Score* (VCSS) (2-4)).

#### *Stupanj venske nesposobnosti*

VDS procjenjuje učinak bolesti vena i određuje stupanj nesposobnosti vena u izvršavanju svoje funkcije. Boduje se na ljestvici od 0 do 3, na temelju sposobnosti za osmosatni rad/dan s pružanjem vanjske pomoći ili bez nje.

#### *Stupanj venske segmentne bolesti*

VSDS koristi anatomske i patofiziološke klasifikacije sustava CEAP za stupnjevanje venskog refluksa ili opstrukcije. Rezultat se dobije snimanjem venskih segmenata doplerskim ultrazvukom ili flebografijom.

#### *Stupanj kliničke ozbiljnosti stanja venske bolesti*

VCSS uključuje 9 značajki bolesti vena od kojih se svaka boduje ljestvicom stupnja ozbiljnosti od 0 do 3. Kako bi rezultat bio dinamičan, VCSS kategorije se boduju pojedinačno. To su promjene na koži (pigmentacije, upala i otvrdnuće kože) te ulceracije (broj, veličina i trajanje).

#### KLINIČKA SLIKA

*Teleangiektazije* (sinonimi: paučinaste vene, metličaste vene) su proširene intradermalne venule veličine manje od 1 mm (sl. 1).



Sl. 1. *Teleangiektazije*

*Retikularne vene* (sinonimi: plave vene, subdermalne (površinske) vene, venulektazije) su proširene potkožne plavkaste vene promjera od 1 do 3 mm. Obično su vijugave. Kod ove definicije su isključene vene koje su vidljive kod osoba s prozirnom kožom.

*Varikozne vene* (sinonimi: variks, varikozitet) su supkutane proširene vene promjera 3 mm ili više u uspravnom stavu. Ovdje se mogu ubrojiti i magistralne površinske vene, nemagistralne površinske vene ili duboke vene. Varikozne vene obično su vijugave, no čak se i tubularne safenične vene s refluksom krvi mogu klasificirati kao varikozne vene (sl. 2).



Sl. 2. *Varikozne vene*

*Intradermalne vene* (sinonim: *corona phlebectatica*) su brojne male intradermalne vene u obliku lepeze na medijalnim ili lateralnim dijelovima gležnja i stopala. Obično se smatraju ranim znakom napredne bolesti vena.

*Edem* (sinonim: oticanje oko gležnja) je vidljivo povećanje volumena tekućine u koži i supkutanom tkivu za koje je karakteristično uvlačenje tlakom. Venski edem odnosi se na edem noge, zgloba ili stopala, povezan s vidljivim refluksom ili opstrukcijom u venama na mjestu otoka.

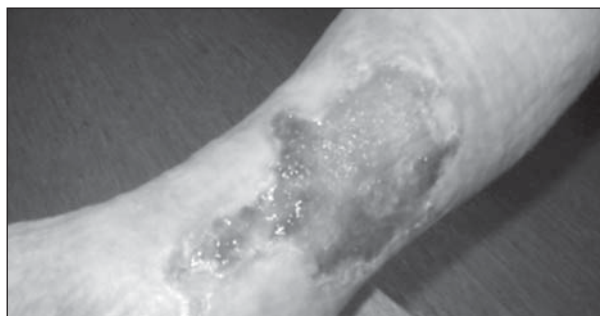
*Pigmentacija kože*: smeđkasto tamnjenje kože u području zgloba, no može se proširiti na stopalo ili potkoljenu. Zbog dijapedeze eritrocita u vezivno tkivo korija, te depozita hemoglobina nastaju posljedično žućkasto-smeđkaste pigmentacije te upalno fibrozirajući proces na koži.

*Egzemi*: eritematozni dermatitis, koji može napredovati do egzematizacije zbog istjecanja tekućine ili zbog superinfekcije. Egzeme obično uzrokuje kronična venska bolest i senzibilizacija na prethodno primijenjenu lokalnu terapiju. Klinički se to očituje crvenilom kože, tzv. hipostazički dermatitis, koji karakteriziraju eritem, edem, madidacija, vezikule, erozije, krustozne naslage i ljuskanje.

*Lipodermatoskleroza* (LDS) je lokalizirana kronična upala i fibroza (ožiljkavanje) kože i potkožnih tkiva. Ponekad joj prethodi difuzni upalni edem kože, koji može biti bolan. Ne smije se zamijeniti s limfangitisom ili erizipelom odnosno celulitisom zbog sličnih karakterističnih lokalnih i sistemskih značajki. Lipodermatoskleroza je znak ozbiljne KVB.

*Bijela atrofija* (sinonim: *atrophie blanche*): lokalna, često okrugla bjelkasta i atrofična područja na koži okružena proširenim kapilarnim točkama i ponekad hiperpigmentacijom, a uzrokovana su okluzivnim kapilaritisom i arteriolitisom. Ovdje su isključeni ožiljci zacijeljenih ulceracija.

*Venski vrijed*: područje diskontinuiteta kože. Venski su vrijedovi ponajčešće smješteni u distalnim dijelovima potkoljenice, a posljedica su kronične venske bolesti – venske hipertenzije. Različite su veličine i oblika, ponekad mogu obuhvaćati i cijelu cirkumferenciju ekstremiteta. Oblikom variraju od okruglih, ovalnih, do serpiginoznih, trakastih i potpuno bizarnih. Rubovi prema okolnoj koži obično su oštri i dobro demarkirani, rjeđe možemo vidjeti elevirane i subminirane rubove. Dno potkoljeničnog vrijeda često je prekriveno žućkastim fibrinskim naslagama nakon čijeg uklanjanja zaostaju crvene granulacije i novoformirane kapilare (sl. 3). Okolna koža je hiperpigmentirana, često nadražena eksudatom, topla i upaljena. Prisutan je edem i lipodermatoskleroza. U pravilu potkoljenični vrijed ne boli. Iznimku, razumije se, čine stanja infekcije, pojava iritativnog i kontaktnog dermatitisa, te ulceracije u području *atrophie blanche* (bolnost zbog ishemije) i iznad tibije (periostalna bol). Perzistiranje vrijeda unatoč njezi, zahtijeva detaljnu mikrobiološku analizu i dokaz biofilma u vrijedu.



Sl. 3. *Ulcus cruris hypostasicum* (venski vrijed)

Biofilm je kompleksna, heterogena i integrirana pojavnost mikroorganizama, koja se sastoji od jedne ili više vrsta mikroorganizama, obavijenih ekstracelularnim polimeričnim matriksom, koji same proizvode.

Razlog stvaranja biofilma u domaćina je obrana od djelovanja imunosnog sustava, efektivna kolonizacija i zauzimanje okoline bogate hranjivim produktima.

Perzistiranje mikroba unutar biofilma podržava kroničnu infekciju. Uloga biofilma je i biodegradacija tkiva, te onemogućavanje djelovanja antibiotika kao ciljanog liječenja infekcije. To je razlog da mnogobrojni termini koji se rabe u skrbi o vriedu dovode do nepotrebnog ili pogrešnog liječenja.

S obzirom na dokazanu činjenicu da je antimikrobno liječenje kroničnog vrieda s razvijenim biofilmom neučinkovito, potrebno ga je ukloniti novim hidrofobnim oblogama sa srebrom (10-15).

## DIJAGNOZA

Dijagnoza kronične venske bolesti postavlja se na temelju anamneze, kliničkog izgleda (lokalizacije, oblika, veličine, duljine, širine, izgleda ruba, stijenke i dna vrieda), laboratorijske obrade: biokemijska analiza koja otkriva druge sistemske bolesti (tablica 5); mikrobiološka obrada bioptata vrieda dokazuje točan bakterijski uzrok vrieda (kvantitativna i kvalitativna pretraga); biopsija kože za patohistološku pretragu isključuje maligne i upalne dermatoze; radiološko snimanje (dopler UZV, dupleks sonografija odnosno obojena dvostruka sonografija arterija i vena; oksimetrija, gležanjski indeks – ABPI, flebografija odnosno angiografija) utvrđuju lokalizaciju i vrstu venske insuficijencije (13,14).

Komputerizirana tomografija (CT), venografija i magnetska (MR) venografija su suvremene metode prikaza vena, koje zahtijevaju intravensku primjenu kontrasta. MSCT je danas metoda izbora za dijagnostiku plućne embolije, a vensku insuficijenciju se može prikazati u dubokim venama zdjelice i nogu, premda se time pacijenta izlaže velikoj dozi zračenja. Ove se metode rijetko koriste u primarnoj dijagnostici venske patologije.

**Tablica 5.**

*Laboratorijske pretrage prije liječenja venskog vrieda koje otkrivaju etiologiju vrieda (13)*

<hemoglobin – znak je anemije koja može usporiti cijeljenje
>broj leukocita – znak infekcije
<broj trombocita – otkrivanje trombocitopenije
>SE eritrocita – nespecifični biljeg infekcije i upale
Nalaz C reaktivnog proteina – koristan u dijagnozi upale i monitoringu liječenja infekcije
>ureja i kreatinin - ureja usporava zacjeljenje; renalna funkcija je bitna pri liječenju antibioticima
Sniženi albumin – gubitak proteina usporava cijeljenje
GUK – otkriva dijabetes
Nalaz RH faktora, ANA, lupus antikoagulantni test, antikardiolipinska antitijela → biljezi su za reumatske bolesti, sistemske eritematozni lupus, bolesti vezivnog tkiva
Krioglobulini, kriofibrinogen, protrombinsko vrijeme, antitrombin III, protein C i S, faktor II i V → probir za hiperkoagulabilnost

## PREVENCIJA I LIJEČENJE VENSKE BOLESTI

**1. Sistemska farmakoterapija** se u liječenju venskog vrieda primjenjuje godinama s ciljem da se farmakološkim putem smanje simptomi i znakovi koji se razvijaju kao posljedica venske hipertenzije. Veliki broj lijekova prirodnog podrijetla kao i onih sintetskih ima dokazana venoaktivna svojstva. Venoaktivni lijekovi su danas važna potpora uspješnosti ostalih terapijskih pristupa poput skleroterapije ili kirurških zahvata. Najvažniji učinak venoaktivnih lijekova je ciljano djelovanje na aktivaciju leukocita i njihovu interakciju sa stanicama endotela do koje dolazi tijekom razvoja upalnih procesa u venama.

Najčešće primjenjivani venoaktivni lijekovi:

- *Mikronizirana pročišćena flavonoidna frakcija (MPFF)*, koja se sastoji od 450 mg diosmina i 50 mg drugih flavonoida (hesperidin, linarin i izorhoifolin), venoaktivni je lijek s najvećim brojem objavljenih istraživanja, koji ima široku primjenu u ublažavanju simptoma kronične venske bolesti. Istraživanja ukazuju na to da je ova mješavina flavonoida učinkovitija od čistog diosmina, kao i da proces mikronizacije flavonoidnih čestica poboljšava crijevnu apsorpciju, a time i učinkovitost lijeka. Posebno zanimljiv je mehanizam djelovanja lijeka na upalne reakcije udružene s venskom hipertenzijom, na inhibiciju aktivacije leukocita, te na njihovu adheziju i migraciju. MPFF modificira interakciju leukocita s endotelom inhibiranjem ekspresije međustaničnih adhezijskih molekula (ICAM-1), vaskularnih adhezijskih molekula (VCAM) i leukocitnih adhezijskih molekula na monocitima i neutrofilima. Ovaj specifični mehanizam djelovanja prevencira oštećenje endotela i ukazuje na uporabu lijeka i u ranim i u kasnim stupnjevima kronične venske bolesti. Za razliku od drugih venoaktivnih lijekova, MPFF ima opisan učinak i na cijeljenje venskog vrieda (16).

- *Okserutin, rutozidi i drugi venoaktivni lijekovi prirodnog podrijetla poput ekstrakta divljeg kestena (HCSE - horse chestnut seed extract)* vjerojatno imaju mehanizam djelovanja na vensku bol, osjećaj otjecanja nogu i druge simptome venske bolesti slično MPFF-u, ali su značajno manje istraženi u kliničkim uvjetima.

- *Sintetički lijekovi u terapiji kronične venske bolesti* (16-18)

Pentoksifilin je najviše istražen venoaktivni lijek u skupini lijekova sintetičkog podrijetla. Radi se o derivatu ksantina s jakim dokazima o djelovanju na mikrocirkulaciju. Pentoksifilin u kombinaciji s kompresijskom terapijom je učinkovitiji od placeba u liječenju venskog vrieda. Uporaba pentoksifilina u praksi uglavnom je ograničena zbog visoke učestalosti gastrointestinalnih nuspojava i visoke cijene lijeka.

Drugu skupinu sintetičkih lijekova za kroničnu vensku bolest čine glikozaminoglikani (GAG), uključujući mezoglikan (visokopročišćeni prirodni GAG) i sulfodeksid (polisharidni sulfat) koji su dobro istraženi i u liječenju venskog vrieda. Oni dokazano djeluju na inhibiciju adhezije leukocita, pojačavaju endogenu fibrinolizu i antitrombotska svojstva krvne plazme.

Važnost ograničene ishemije u genezi venskog vrieda dovela je do istraživanja potencijalnog korištenja prostanoida, lijekova koji se koriste u uznapredovalim stupnjevima obliterirajuće arterijske bolesti. Najčešće korišteni lijekovi za sada su prostaglandin E1 i stabilni analog prostaciklina.

**2. Kompresivna terapija** - zlatni standard indiciran u svim stadijima kronične venske bolesti donjih ekstremiteta i limfedema (19). Kompresivnom terapijom izvodi se vanjski pritisak kompresivnim pomagalom na određeni dio tijela s namjerom povećanja venskog ili limfnog protoka te smanjenja edema tkiva. Zahtjevi za kompresijom kod bolesti vena mijenjaju se prema tome je li bolesnik pokretan ili nepokretan. To je zbog toga što je tlak u venskom sustavu puno viši u stanju kada bolesnik stoji (pritisak od 80-100 mm Hg) i jednak je težini stupa krvi iz desne pretkljetke do stopala. Međutim, tijekom hodanja (kod bolesnika s normalnom venskom cirkulacijom), pritisak rapidno pada na oko 10-20 mm Hg. Kada ležimo, pritisak u venskom sustavu je puno niži te je još niži, ako su noge podignute. Kod kompresivne terapije u ležećih bolesnika potrebno je primijeniti niži tlak (10-30 mm Hg), dok je kod uspravnog položaja i pokretnih bolesnika potreban veći vanjski tlak (40-50 mm Hg).

Mehanizam kompresivne terapije je ubrzati venski protok, redistribuirati volumen krvi u centralne dijelove tijela, smanjiti obrnuti tijek krvi u insuficijentnim venama i otok nogu, poboljšati djelovanje mišićne pumpe, ubrzati limfni protok i mikrocirkulaciju, koagulaciju i fibrinolizu.

Apsolutne kontraindikacije za kompresivnu terapiju su periferna arterijska bolest s kritičnom ishemijom, bakterijske upalne bolesti (celulitis, erizipel), dekompenzacija srca, trofičke promjene kože kod dijabetičkog stopala, progresivna sistemska skleroza s atrofijom kože, oštećenje senzibiliteta udova, ležeći, nepomični bolesnici, kontaktna preosjetljivost na komponente kompresivnih materijala, zloćudni tumori i maligni limfedem udova.

Kao i svaka terapija, tako i kompresivna, ima svoju „dozažu“, koja se mjeri u stupnjevima kompresije (mm Hg) i označava kao stupanj kompresije. Različite indikacije traže različiti stupanj kompresije (tablica 6) (20).

**Tablica 6.**  
 Indikacije za kompresivnu terapiju ( )

Stupanj kompresije (CC)	mm Hg	Indikacije
CC I	20-30 mm Hg	C1-2, trudnoća bez edema potkoljenice
CC II	30-40 mm Hg	C3-6, trudnoća s edemima, poslije skleroterapije ili kirurškog zahvata, DVT, limfedem, posttrombotski sindrom
CC III	40-50 mm Hg	C5, poslije kirurškog zahvata, lipodermatoskleroza, DVT, limfedem, lipoedem, posttrombotski sindrom
CC IV	>50 mm Hg	limfedem, lipoedem

Za liječenje kompresivnom terapijom postoje tri vrste pomagala:

*Kratko-elastični zavoji* su primjereni u uznapredovalim stadijima bolesti koji se manifestiraju kožnim promjenama i prevenira se duboka venska tromboza kod ležećih bolesnika, te poslije skleroterapije i kirurške terapije varikoziteta. Izmjena zavoja se provodi između 1-7 dana.

*Dugo-elastični zavoji* izmjenjuju se svakodnevno, a pritisci u mirovanju su visoki kao i radni pritisci, ali nemaju utjecaja na duboke vene, a imaju ulogu u liječenju kronične venske bolesti.

*Kompresivne čarape* djeluju na površinski venski sustav i segmentno raspoređeni pritisci imitiraju fiziološku raspodjelu venskog tlaka te se preporučuju za terapiju održavanja u svim stadijima kronične venske bolesti (19-22).

**3. Fizikalna i rehabilitacijska medicina** - djelatnost usmjerena bolesniku koja se temelji na interdisciplinarnoj suradnji i timskom radu. Cilj rehabilitacije je postići što bolju pokretljivost gležnja i poboljšati aktivnost mišićne pumpe koja zbog inaktivitetne atrofije mišića lista može biti oslabljena, te reducirati limfedem i potaknuti dekongestiju.

Čimbenici rizika za razvoj KVB u domeni fizijatra dijele se na promjenjive i nepromjenjive. (tablica 7) (23).

**Tablica 7.**  
 Čimbenici rizika za kroničnu vensku bolest (23)

Promjenjivi	Nepromjenjivi
· sjedilači način života/neaktivnost	· spol
· BMI	· dob >50
· trauma	· varikoziteti/obiteljska predispozicija
· pušenje	· multiple trudnoće
· zanimanje/zadržavanje u prisilnom položaju (stajanje, sjedenje)	· duboka venska tromboza
· statički poremećaji stopala	· veća tjelesna visina

U cilju prevencije razvoja i progresije KVB, na promjenjive čimbenike utječemo na sljedeći način:

Medicinska gimnastika i samostalno vježbanje kod kuće

Znanstveno je dokazan pozitivan učinak redovne umjerene tjelesne aktivnosti (3 x tjedno u trajanju od 30 minuta).

#### *Sport i rekreacija*

Sportom možemo djelovati pozitivno na neke od varijabilnih čimbenika za KVB (šetnja, nordijsko hodanje, biciklizam, plivanje), dok negativno utječu sportovi koji uključuju: čučnjeve, duže zadržavanje u prisilnom položaju, rolanje, dizanje utega, alpsko skijanje, tenis.

#### *Terapijski postupci*

Fizikalna terapija i ostali terapijski postupci primjenjuju se u kombinaciji s kompresijom i drugim oblicima liječenja u osoba s KVB. Terapijski možemo djelovati analgetski, antiedemski, poticati cijeljenje te baktericidno.

#### *Manualna limfna drenaža i masaža*

Masaža nema većeg učinka na KVB, osim momentane opće ugone i relaksacije. Manualna limfna drenaža u kombinaciji s kompresijom (sastavni dio) je učinkovita u stvaranju kolateralne limfne mreže, mobilizira edem, ublažava fibrozu i potiče transport limfnim žilama. Dobar rezultat kod limfedema i postoperativno kod venskih varikoziteta.

#### *Elektrostimulacija*

Izmjenična sinusoidna niskofrekventna struja frekvencije valova od 18 do 36 Hz djeluje na način električne stimulacije – inducira nevoljnu kontrakciju mišića. Nižim frekvencijama postiže se antiedemski učinak. S višim frekvencijama postiže se jače „pumpanje“ mišića (kod inaktivitetne atrofije), koje može biti u kombinaciji s drugim oblicima liječenja (23,24).

### **LIJEČENJE VENSKOG VRIJEDA**

Liječenje kronične venske bolesti u fazi ulceracija je zahtjevno i sastoji se od niza općih mjera te lokalne i/ili sistemske terapije. Opće mjere su usmjerene na korekciju svih pratećih bolesti i stanja koja proces cijeljenja usporavaju: liječenje anemije, hipoproteinemije, dijabetesa, kardijalne dekompenzacije, smanjenje prekomjerne tjelesne mase. Lokalno liječenje sastoji se od

čišćenja vrieda i odstranjenja različitih naslaga (uklanjanja gnojnih, krustoznih i nekrotičnih naslaga), dezinfekcije vrieda i poticanja procesa granulacije i epitelizacije, uz sprječavanje sekundarne infekcije. U lokalnoj terapiji venskog vrieda preporučuje se koncept liječenja TIME:

T - *tissue management* (procjena dna rane i postupak debridmana)

I - *infection* (procjena mikrobiološkog statusa rane, kontaminacija, kolonizacija, kritična kolonizacija ili infekcija)

M - *moisture balance* (količina sekrecije iz rane i vlažnost)

E - *Epithelisation* (napredovanje epitelizacije)

### **PREDNOST LOKALNOG LIJEČENJA SUVREMENIM SUPORTIVNIM OBLOGAMA**

Danas je najučinkovitije i farmakoekonomski opravdano liječenje oblogama. Obloge za vlažno cijeljenje rane klinički su dokazane kao velika prednost u odnosu na klasično previjanje gazom (24-27). Elementi tih prednosti nalaze se u:

*Bržem cijeljenju rana* – zbog stalne temperature, vlažnog medija koji omogućuje brže migriranje stanica i poticanje djelovanja leukocita koji izlučuju faktore rasta.

Cjelidba rane filogenetski je drevni način tkivnog reagiranja koji se sastoji od složenog slijeda staničnih i biokemijskih događaja usmjerenih na ponovnu uspostavu tkivne cjelovitosti nakon ozljede. Cjelidbena kaskada je usklađen i dinamičan tkivni odgovor na strukturno i funkcijsko oštećenje.

Cijeljenju rane doprinose migracija i proliferacija stanica (granulociti, fibroblasti, stanice monocitne loze, epitelne stanice, endotelne stanice i druge stanice), regulacijske molekule (citokini, kemokini, čimbenici rasta i drugi), izvanstanični matriks te različiti humoralni i neuralni signali.

U kliničkom se tijeku cjelidba rane očituje kao primarno (akutno) zarastanje ili kao sekundarno (odgođeno, kronično) zarastanje. Brojni čimbenici, lokalni i sustavni, modificiraju tijek cijeljenja tkiva. Cijeljenje rane ima nekoliko faza, koje se dijelom preklapaju, a to su hemostaza, upalna (inflamatorna) faza, neovaskularizacija (neoangiogeneza), proliferativna faza i faza remodeliranja.

Prekid integriteta kože dovodi do krvarenja na koje se ubrzo nadovezuje hemostaza koja je rezultat triju odvojenih procesa – kontrakcije krvnih žila, stvaranje

trombocitnog čepa i koagulacije. Ti su hemostatski procesi ključni u očuvanju vaskularnog integriteta i u prevenciji ekscitivnog krvarenja. Za pokretanje tih događanja potrebni su mnogi čimbenici, kao što su faktor XII, faktor IX, von Willebrandov faktor i drugi. Kada dođe do ozljeđivanja krvnih žila oslobađaju se agensi koji potiču adheziju trombocita.

*Hemostatička faza* - pokreće se adhezijom trombocita na mjestu oštećenog endotela i otpuštanjem adenosin-skog difosfata (ADP) koji pojačava nakupljanje trombocita (agregaciju trombocita). Iz alfa zrnaca oslobađaju se trombocitni čimbenik rasta (PDGF), PF4 i transformirajući faktor rasta beta (TGF-beta). PDGF je kemotaktičan za fibroblaste. Pri većim oštećenjima aktivacija humoralnog sustava zgrušavanja stvara fibrin razgradnjom fibrinogena čime se stvara ugrušak. Osim zadržavanja eritrocita fibrinska mreža služi i kao strukturna potpora za upalne stanice.

*Utjecaj na upalnu fazu* – alfa granule trombocita sadrže faktore rasta, kao što su trombocitni faktori rasta i transformirajući faktor rasta beta, koji difundiraju iz rane u okolno tkivo i stimuliraju ulazak upalnih stanica (neutrofili i makrofagi) u području rane. Makrofagi imaju iznimno važnu ulogu u cijeljenju rane, otpuštaju citokine i faktore rasta u ranu te na taj način stimuliraju fibroblaste, keratinocite i endotelne stanice da obnavljaju oštećene krvne žile. Debridman dijelova oštećenog ekstracelularnog matriksa (ECM) potreban je da bi se omogućila migracija stanica unutar rane. To je olakšano oslobađanjem proteinaza od strane neutrofila i makrofaga koji razgrađuju oštećeni ECM. Te proteinaze odstranjuju oštećeni ECM i oslobađaju dodatne faktore rasta. Faktori rasta su neka vrsta međustanične signalizacije koja uređuje i usmjeruje cijeli kompleks tijeka stanične diobe, migracije, diferencijacije i produkcije različitih proteina tijekom cijeljenja rane. Taj je proces reguliran inhibitorom metaloproteinaze 1 (TIMP-1), koji sprječava nepotrebno oštećenje zdravog tkiva (3,13,26-30).

Važni faktori rasta u upalnoj fazi su:

- *Epidermalni faktor rasta* (EGF) nastaje u trombocitima i makrofagima i stimulira fibroblaste da izlučuju kolagenazu koja razgrađuje matriks u fazi remodelacije
- *Transformirajući faktor rasta* (TGF) se nalazi u trombocitima, makrofazima, limfocitima i hepatocitima
- *Vaskularno endotelni faktor rasta* (VEGF) stvaraju endotelne stanice i glavni mu je učinak promocija angiogeneze za vrijeme tkivne hipoksije
- *Fibroblastni faktor rasta* (FGF) nalazi se u makrofagima, mastocitima i T –limfocitima. Taj faktor rasta potiče angiogenezu, granulaciju i epitelizaciju

- *Trombocitno derivirajući faktor rasta* (PDGF) sadržavaju trombociti, a također i makrofagi i endotelne stanice. Taj faktor privlači makrofage i fibroblaste na mjestu oštećenja tkiva, a pospješuje i sintezu kolagena
- *Keratinocitni faktor rasta* izlučuju fibroblasti, a stimuliraju migraciju keratinocita i njihovu diferencijaciju i proliferaciju.

*Poticanje granulacijske faze* – trombociti i makrofagi su kemotaksični i privlače fibroblaste u području rane koji su najvažnije stanice uključene u proces stvaranja novog tkiva. Dio sekretorne aktivnosti makrofaga obuhvaća i oslobađanje fibroblastnog faktora rasta. Tijekom te faze fibroblasti su aktivirani i podvrgnuti proliferativnoj i sintetskoj aktivnosti. Osnovni fibroblastni faktor rasta je kemotaksičan i potiče mitozu fibroblasta. Prisutnost fibrina može stimulirati aktivnost fibroblasta, a diferencijacija fibroblasta je pod utjecajem kolagena, fibronektina ili laminina. Sinteza i razgradnja proteina ECM kritične su faze cijeljenja. Granulacijska faza uključuje stvaranje novih krvnih žila – angiogenezu. Nove krvne žile formiraju se kao kapilare koje se šire iz postojećih malih krvnih žila s rubova rane, te međusobno stvaraju anastomozu i formiraju novu kapilarnu mrežu. Rubovi rane se kontrahiraju i smanjuje se veličina izvornog tkivnog defekta.

*Kontrola remodelacijske faze* koja predstavlja ravnotežu razgradnje i resintezu kolagena na mjestu rane. Miofibroblasti doprinose privlačenju rubova rane. Kada je završen proces granulacije, proces remodelacije smanjuje količinu krvnih žila i broja stanica, te tako smanjuje metaboličku aktivnost što dovodi do manje hiperemije ožiljka.

Ako nije uslijedila normalna epitelizacija, vrijed usporeno cijeli.

*Zašto dolazi do poremećaja cijeljenja venskog vrijeda?*

- Neutrofili su prisutni tijekom cijelog puta cijeljenja, najvjerojatnije zbog stalnih poticaja: bakterije, leukociti, ishemija.
- Sekret vrijeda sadrži suvišak proinflammatoryh citokina, faktora rasta i matriks metaloproteinaze (MMP), koji usporavaju proliferaciju stanica i angiogenezu.
- Fibroblasti ne uspijevaju stvoriti dovoljnu količinu ekstracelularnog matriksa, jer je razgradnja kolagena veća od njegove sinteze.
- Povišena razina serumskih proteinaza razgrađuje fibronektin, esencijalni protein koji sudjeluje u remodeliranju ekstracelularnog matriksa, kao i faktore rasta.
- Poremećaji izlučivanja citokina i upalnog odgovora u vrijedu.



Smanjenje rizika od infekcije postiže se direktnim otpuštanjem iona srebra u ranu ili stvaranjem nepropusne barijere za bakterije i viruse što omogućuju suvremene hidrofibre obloge sa srebrom i dezinficijansom.

**Veća udobnost i isplativost kod dugotrajnog liječenja rane** dokazuju moderne suportivne obloge, jer smanjuju bolnost rane, ne lijepe se za ranu, a nisu potrebna svakodnevna previjanja. Od iznimne je važnosti da se pacijent može s njima tuširati i kupati.

Da bi se suportivne obloge pravilno primjenjivale razvili su se specifični klinički protokoli koji moraju sadržavati etiologiju vrieda, procjenu vrieda (dubina, veličina, stupanj čistoće, kontaminacija, stanje okolne kože, količina eksudata), prisustvo infekcije te opće stanje pacijenata. Često se u svakodnevnoj praksi za određene stadije vrieda upotrebljava kodiranje sa sljedećim bojama: crna - nekrotična, žuta - rana s fibrinskim slojem, crvena - granulacija, ružičasta - epitelizacija vrieda (13,26-28).

**Nekroza** - prisutnost odumrlog tkiva karakteristične crne boje. Tretman kojim se odstranjuje nekroza je debridman, kao osnovni preduvjet da bi rana zacijelila. Obloge i sredstva koja su indicirana u ovoj fazi, ponajprije imaju funkciju debridmana.

**Fibrinske naslage** - prisutnost nakupljenih naslaga fibrina i mrtvih stanica. Liječenje takve rane zahtijeva apsorpciju eksudata, fibrinolizu i odstranjivanje odumrlog tkiva. Primjena hidroaktivnog gela, koji potiče traumatski i autolitički debridman, u kombinaciji s vlažnom oblogom maksimalno će ubrzati demarkiranje odumrlog tkiva i time omogućiti početak zacjeljivanja.

**Granulacije** - prisutnost vulnerabilnog tkiva crvene boje koje producira serozno sukrvavi eksudat. Skrb rane u stadiju granulacije zahtijeva da se taj proces neometano odvija.

**Epitelizacija** je ružičasti defekt karakterističan po migraciji i proliferaciji epitelnih stanica. Rana epitelizira procesom migracije stanica, tako da epitelne stanice migriraju uz rub defekta, te procesom proliferacije migriraju prema sredini defekta. Epitelizacija se odigrava tek kada granulacijsko tkivo dosegne rubove rane. Obloge potiču brzu epitelizaciju.

Obloge se dijele na primarne i sekundarne. Primarne su one koje su u neposrednom kontaktu s površinom rane, a sekundarne imaju ulogu držanja primarne obloge na pravom mjestu, a istodobno štite površinu rane od utjecaja vanjske sredine. Danas je sve više obloga koje imaju istodobno ulogu primarne i sekundarne obloge.

Osnovna uloga suportivnih obloga je da osiguraju optimalne fizikalno-kemijske uvjete za cijeljenje rane, a danas njihova uloga postaje sve zahtjevnija i aktivnija u smislu sprječavanja razvoja infekcije, kontrole eksudata, smanjenog broja debridmana i smanjenja bolnosti traumatskim povojem (3,28-31).

Podjela suportivnih obloga prema načinu djelovanja na cijeljenje rane prikazana je u tablici 8 (30).

**Tablica 8.**

*Način djelovanja i vrste suportivnih obloga*

Način djelovanja	Vrsta obloge
Aktivacija autolitičkih procesa u rani	gelovi, obloge s dodacima (Ringerova otopina, fiziološke otopine), alginati
Granulacija, stvaranje „vlažne sredine“ i upijanje suvišnog sekreta	hidrokoloidi (posebna skupina su hidrofibre), pjene, hidrokapilarne i silikonske obloge
Reepitelizacija	membrane, akrilati, terapijske obloge (resorptivne, neresorptivne), obloge s kolagenima, hidrobalsirane celulozne obloge, filmovi, mrežice
Protuupalno djelovanje	obloge s dodatkom srebra, ugljena, joda, polihexanida i medicinskog meda

## SUVREMENE SUPORTIVNE OBLOGE ZA LIJEČENJE VENSKEG VRIJEDA

**Hidrokoloidi.** Okluzivne, samoljepive obloge koje u strukturi imaju kombinaciju karboksimetilceluloze, želatine i pektina, a prekrivene su poliuretanskim filmom. Primjenjuju se za rane sa srednjom i slabijom sekrecijom. U kontaktu sa sekretom rane nastaje gel koji stvara optimalne uvjete za cijeljenje i potiče autolitički debridman i stvara vlažan medij. Ono što je važno napomenuti u praktičnoj primjeni je pravilna prosudba o stanju okolnog tkiva i količini eksudacije. Naime, ako je okolina defekta izrazito neishranjena, hidrokolid će povećati ranu, jer on radi autolitički debridman i razmekšava sve što nije dovoljno ishranjeno. Optimalan ritam izmjene obloga je dva do tri puta tjedno.

Indikacije su granulirajuće i epitelizirajuće rane sa srednjom i slabijom eksudacijom. Hidrokoloidi su izrazito pogodni za autolitički debridman i zadržavaju eksudat rane na nekrotičnom tkivu (suhoj nekrozi ili fibrinskim naslagama).

Način primjene: Rana se ispere fiziološkom otopinom, okolina rane se posuši da bi se hidrokolid mogao zalijepiti. Obloga se mora promijeniti kada gel procuri s ruba (time je put bakterijama otvoren i moguća je infekcija), te mora biti 2 cm veća od ruba rane.

*Hidrogel.* Hidrogel se sastoji od netopivog polimera koji je hidrofilan i ima sposobnost apsorpcije velike količine tekućine. Osnovna funkcija je osigurati apsorpciju i debridman nekrotičnog ili fibrinskog tkiva ispod neke od aktivnih obloga.

Indikacije: Idealan za rane koje imaju minimalan eksudat ili ga uopće nemaju. Osigurava vlažne uvjete za cijeljenje. Povećavajući vlažnost ispod obloge, čisti i odstranjuje nekrotično tkivo.

Primjena: Aplikira se izravno na ranu i pokriva odgovarajućom oblogom. Ispire se s rane fiziološkom otopinom. Na vrlo suhim nekrozama izmjena obloga mora biti jedanput/dan. Vrlo je učinkovit za atrumatski i autolitički debridman rane.

*Alginati.* Prema kemijskoj strukturi sol je manuronične i glukuronske kiseline (kalcij-natrij). Izgleda kao mekano bijelo tkano vlakno koje se izrađuje od algi. Neki se alginati brže geliraju, ali stoga kraće stoje na rani, tj. potrebno ih je češće mijenjati. Njihova karakteristika je hemostatičnost i otpuštanje kalcija izravno u ranu, tako da su izvrstan odabir nakon nekrotozija ili pri akutnim krvarećim ranama.

Indikacije Rane sa srednjom i jakom eksudacijom (rane koje se gazom previjaju dva ili više puta/dan). Alginatne obloge neučinkovite su na suhim ranama, a izbor su i kod manjih krvarenja, jer njihov sastav aktivno sudjeluje u hemostazi otpuštajući kalcijeve ione u eksudat rane.

Primjena: Nakon ispiranja rane fiziološkom otopinom, obloga se aplikira na ranu na način da bude još barem pola centimetra veća od rane. Preko alginata aplikira se gaza ili još bolje neka od sekundarnih obloga.

*Transparentni filmovi.* Transparentni film je adhezivni semipermeabilni, prozirni ovoj. Vodootporan je, ali istodobno propustan za zrak. Izrađen je od poliuretana sa slojem adhezivnog akrilata. Temeljna mu je svrha prevencija infekcije, te kao sekundarna obloga potpomaže vlažnom mediju koji ubrzava celularnu migraciju u cijeljenju rane. Ne koriste se za rane koje imaju jaču sekreciju.

*Hidrofiber obloga.* Za rane sa izrazito jakom sekrecijom danas na tržištu dostupne su obloge od hidrofibr vlakna koje su po sastavu karboksimetil celuloza. Osim što imaju veliku mogućnost upijanja, čime izravno smanjuju broj previjanja, kontroliraju i mikrobiološku floru tako što pri apsorpciji eksudata bakterije ostaju zarobljene u hidrofibr vlaknu i tako se imobiliziraju. Pravilnom primjenom štite kožu od maceracije i smanjuju mogućnost kontaminacije pri izmjeni obloge. Hidrofibr vlakna pri geliranju stvaraju

kohezivni gel čime zadržavaju vlažnost na dnu rane i onemogućuju njegovo isušivanje, ne lijepe se za dno rane i djelomično uklanjaju fibrinska vlakna.

Primjena: Ako rana ima defekt kože, nužno je da je obloga pola centimetra veća od ruba defekta, jer će se malo skupiti pri apsorpciji. Pokriva se gazom ili nekom od samoljepljivih obloga. Obloga se mijenja kada sekret probije sekundarnu oblogu, tj. kada se obloga u potpunosti izgleda.

*Hidrofiber obloga sa srebrnim ionima.* Primarna obloga namijenjena primjeni kod srednje do jako eksudirajućih akutnih i kroničnih rana u kojima je već prisutna infekcija ili postoji velika mogućnost za razvoj infekcije rane. Primjenom srebra u različitim oblicima, ionskim u određenoj koncentraciji ili izravno u strukturu vlakana koje se aplikira na ranu, omogućen je aktivniji pristup liječenju akutnih i kroničnih rana.

Indikacije: Ako rana ima izražene znakove infekcije, potrebno je izolirati etiološki uzročnik i ordinirati sistemski antibiotik. Uz sistemsku terapiju, lokalno su indicirane obloge sa srebrom. Kod kroničnih rana koje su sklone visokom riziku infekcije, kao što su dijabetičko stopalo i opekline, kao prvi izbor u terapiji trebaju biti obloge sa srebrom. Druge indikacije, bilo kronične, bilo akutne etiologije, zahtijevaju primjenu obloge sa srebrom uz individualnu primjenu.

*Alginatna obloga s medicinskim medom.* Med posjeduje dva osnovna svojstva kojima ostvaruje antibakterijsku aktivnost. Važan je izvor fenolnih spojeva koji pridonose antimikrobnoj i antioksidativnoj djelovanju. Prvo svojstvo temeljeno je na njegovim fizičko-kemijskim osobinama (osmolarnost, viskoznost, pH-vrijednost – aciditet). Drugo svojstvo meda zasnovano je na kemijskim strukturama koje se zajedničkim imenom zovu inhibini. Glavni sastojak meda koji mu osigurava antibakterijsku aktivnost je vodikov peroksid, koji ima dokazano antibakterijsko djelovanje na najčešće sojeve gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija u ranama, uključujući meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pyogenes*.

*Kolageni.* Kolagen je prirodan biomaterijal poznat još iz egipatske civilizacije. To je najobilniji protein u ljudskom tijelu. Kolagen je vrlo važan u procesu cijeljenja rane. Izvrstan je kemostatik.

*Hidropolimeri - „pjene“.* Hidrofilne poliuretanske pjenе pripadaju velikoj obitelji suportivnih obloga za liječenje rana. Glavna im je karakteristika sposobnost apsorpcije. Prema indikacijama se preklapaju s hidrokolidima, jedino što nisu u rutinskoj primjeni za dijabetička stopala (prema broju kliničkih studija), ne potiču granulaciju i epitelizaciju kao hidrokolidi.

*Bio-okluzivne obloge s dodatkom dezificijensa i srebra s djelovanjem na biofilm.* Novosti su u liječenju kroničnih rana bio-okluzivnim oblogama. Posljednjih nekoliko godina raste broj kliničkih istraživanja u kojima se sve češće navodi pojava i prisustvo biofilma u ranama koje dugotrajno ne zacijeljuju. Prisustvo biofilma, koje se može klinički prepoznati prema određenom postupniku, potiče kroničnu upalnu reakciju u rani i prolongira cijeljenje vrijeda.

Kako antibiotici ne djeluju na biofilm, mora ga se mehanički ukloniti. Posljednja generacija bio-okluzivnih obloga ima uz srebro i dodatke (stabilizator i dezificijens) koji djeluju na razaranje biofilma. Na taj način omogućuju baktericidno djelovanje iona srebra, a najvažniji element je to što prevenira ponovno stvaranje biofilma na rani (2,3-7). Ove hidrofibre obloge sa srebrom i dezificijensom omogućuju ciljano liječenje kroničnog vrijeda i odstranjivanje biofilma koje svojstvo nemaju druge obloge. Omogućuju uspješno zacjeljivanje i prevenciju u kroničnom vrijedu (13,14,25-31).

Preporuke za primjenu pojedinih obloga prikazane su u tablici 9.

**Tablica 9.**

*Temeljna načela kod izbora suvremene obloge za rane s obzirom na dno rane prema Falangi*

Dno rane (D)(boja i iscjedak)	Prikladne moderne obloge
D1 nekroza s malo/bez iscjetka	hidrogeli sa sekundarnom oblogom
D2 nekroza s umjerenim iscjetkom	hidrogeli sa sekundarnom oblogom, alginati
<b>Fibrinske naslage (C) (boja i iscjedak)</b> C1 fibrinske obloge s malo iscjetka	hidrogeli sa sekundarnom oblogom, obloge s dodatkom fiziološke otopine, obloge s dodatkom Ringerove otopine
C2 fibrinske obloge s umjerenim iscjetkom	alginati, obloge s dodatkom fiziološke otopine, obloge s dodatkom Ringerove otopine
C3 fibrinske obloge s obilnim iscjetkom	alginati
<b>Granulacijsko tkivo (B) (boja i iscjedak)</b> (B2) granulacijsko tkivo i malo fibrina s umjerenim iscjetkom	poliuretanske, silikonske pjene, hidrokoloide, hidrofibre, hidrokapilarne obloge
B3 granulacijsko tkivo i malo fibrina s obilnim iscjetkom	poliuretanske, silikonske pjene, hidrofibre, hidrokapilarne obloge
<b>Granulacijsko tkivo u fazi epitelizacije (A)</b> A1 granulacijsko tkivo s malo iscjetka/ bez iscjetka	poliuretanske membrane, stanjene poliuretanske i silikonske pjene, trakasti hidrokoloide, akrilne obloge, poliuretanski filmovi
A2 granulacijsko tkivo s umjerenim iscjetkom	trakaste poliuretanske i silikonske pjene, trakasti hidrokoloide

A3 granulacijsko tkivo s obilnim iscjetkom	poliuretanske i silikonske pjene, hidrokoloide i hidrofibre, hidrokapilarne obloge
Bakterijska upala	obloge s dodatkom srebra, ugljena, meda, joda, antiseptika
Rane koje polako cijele zbog drugih uzroka	resorptivne i neresorptivne terapijske obloge, obloge s kolagenom

## ZAKLJUČAK

Kronični vrijed je kompleksna rana i posljedica je razvoja patofiziološkog procesa, otežanog ili onemogućenog cijeljenja. Učestalost odnosno incidencija i prevalencija kroničnog vrijeda uglavnom je nepoznata. Vaskularna insuficijencija, infekcija i biofilm u vrijedu predisponirajući su čimbenici za njegov razvoj.

Biofilm je kompleksna, heterogena i integrirana pojavnost mikroorganizama, koja se sastoji od jedne ili više vrsta mikroorganizama, obavijenih ekstracelularnim polimeričnim matriksom, koji same proizvode. Razlog stvaranja biofilma u domaćina je obrana od djelovanja imunskog sustava, efektivna kolonizacija i zauzimanje okoline bogate hranjivim produktima. Perzistiranje mikroba unutar biofilma podržava kroničnu infekciju. Uloga biofilma je i biodegradacija tkiva, te onemogućavanje djelovanja antibiotika - kao ciljanog liječenja infekcije. To je razlog da mnogobrojni termini koji se rabe u skrbi o vrijedu dovode do nepotrebnog ili pogrešnog liječenja. S obzirom na dokazanu činjenicu da je antimikrobno liječenje kroničnog vrijeda s razvijenim biofilmom neučinkovito, potrebno ga je ukloniti novim hidrofibre oblogama sa srebrom.

Novija saznanja o biofilmu, standardizirani postupci i praktične preporuke uz primjere iz kliničke prakse ovenskom vrijedu, pridonose uspješnom zbrinjavanju i prevenciji komplikacija u vrijedu, značajno poboljšavajući kvalitetu života bolesnika. Stoga će daljnje kliničke studije u istraživanju biofilma u vrijedu dokazati uspješnost liječenja hidrofibre oblogama sa srebrom i dezinficijensima.

## L I T E R A T U R A

1. Bradbury A, Evans C, Allan P i sur. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999; 318: 353-6.
2. Cornwall JV, Dore CJ, Lewis JD. Leg ulcers: epidemiology and aetiology. *Br J Surg* 1986; 73: 693-6.
3. Ramelet AA, Kern P, Perrin M, eds. *Les varices et teleangiectasies* (in French). Paris, France: Masson, 2003.
4. Labropoulos N. Hemodynamic changes according to the CEAP classification. *Phlebology* 2003; 40: 125-36.
5. Schultz- Ehrenburg U, Reich S, Robak-Pavelczyk B i sur. Abstract presented at the 16 th Annual Meeting of American Venous Forum, February 26-29, 2004; Orlando, Fla.
6. Lin P, Phillips T. *Ulcers*. U: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mascaro AJ, Salasche SJ, Saurat JH, Stingl G. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby, 2003, 1631-49.
7. Porter JM, Moneta GL. International Consensus Committee on chronic venous disease. Reporting standards in venous disease: an update. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-45.
8. Coleridge-Smith PD, Thomas P, Scurr JH, Domandy JA. Causes of venous ulceration: a new hypothesis. *BMJ* 1988; 296: 1693-5.
9. Ono T, Bergan JJ, Schmid- Schonbein GN, Takase S. Monocyte infiltration into venous valves. *J Vasc Surg* 1998; 27: 158-66.
10. Mortimer PS, Bumard KG. *Diseases of the veins and arteries: leg ulcers*. U: Bums T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's textbook of Dermatology*. Turin: Blackwell Science Ltd, 2004, 50.1-54.
11. GeIfand JM, Margolis DJ. Decubitus (pressure) ulcers and venous ulcers. U: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 6. izdanje, New York (NY): McGraw - Hill, 2003, 1256-65.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Diseases of the blood vessels*. U: Braun-Falco O, Plewig G, Wolf HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. potpuno izmijenjeno izdanje, Berlin: Springer Verlag, 2000, 882-946.
13. Marinović Kulišić S. *Vaskularne bolesti kože*. U: Bašta-Juzbašić A i sur. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014, 383-97.
14. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-Term transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009; 49: 498-501.
15. Kučić-Tepeš N. Značajke infekcije kronične rane. *Acta Med Croatica* 2011; 65( Supl 2): 87-94.
16. Paysant J, Sansilvestri-Morel P, Bouskela E, Verbeuren T, J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol* 2008; 27: 81-8.
17. Smith PD. Micronized purified flavonoid fraction and the treatment of chronic venous insufficiency: microcirculatory mechanisms. *Microcirculation* 2000; 7: 35-40.
18. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Micronised purified flavonoid fraction: a review of its use in chronic venous insufficiency, venous ulcers and haemorrhoids. *Drugs* 2003; 63: 71-100.
19. Nicolaides AN. Investigation of Chronic Venous Insufficiency. A Consensus Statement. *Circulation* 2000; 102: e126-e163.
20. Partch H i sur. Classification of compression bandages: practical aspect. ICC meeting, Rostock, Oct.4, 2006.
21. Kecelj Leskovic N. Pressure and stiffness with elastic and inelastic compression materials. *EWMA J* 2006; 6: 35-6.
22. Goldman R, Popescu A, Thomas Hess C, Salcido R, Prevention and Management of Chronic Wounds. U: Braddom R, Ed. *Physical medicine & Rehabilitation*. Philadelphia, USA: Saunders Elsevier Philadelphia, 2007, 685-708.
23. Jajić I, Jajić Z. i sur. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 2008.
24. Roaldsen KS, Biguet G, Elfving B. Physical activity in patients with venous leg ulcer – between engagement and avoidance. A patient perspective. *Clin Rehabil* 2011; 25: 275-86.
25. Trent JT, Falabella A, Eaglstein WH, Kirsner RS. Venous ulcers: pathophysiology and treatment options. *Ostomy Wound Manage* 2005; 51: 38-54.
26. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilm: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
27. Hill KE, Davies CE, Wilson MJ, Stephens P, Harding KG, Thomas DW. Molecular analysis of the microflora in chronic venous leg ulceration. *J Med Microbiol* 2003; 52: 365-9.
28. Mertz PM, Eaglstein WH. The effect of a semiocclusive dressing on the microbial population in superficial wounds. *Arch Surg* 1984; 119: 287-9.
29. Schultz GS, Barillo DJ, Mozingo DW, Chin GA. Wound bed preparation and a brief history of TIME. *Int Wound J* 2004; 1: 19-32.
30. Gray M. Is larval [maggot] debridement effective for removal of necrotic tissue from chronic wounds? *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35: 378-84.
31. Percival SL, Bowler P, Woods EJ. Assessing the effect of an antimicrobial wound dressing on biofilms. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 52-7.

## SUMMARY

### CHRONIC WOUND – A NEW ETIOPATHOGENETIC STATE AND MODERN THERAPEUTIC APPROACH

S. MARINOVIĆ KULIŠIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine, Department of Dermatovenereology, Zagreb, Croatia*

Lower leg ulcer is the most common form of ulceration of lower extremities. The prevalence of leg ulcer varies among studies from 0.1% to 0.6%. During the last decade, new concepts on the inflammatory phase in chronic ulcer have been discovered, such as the importance of metalloproteinases, growth factor, irregular muscular function, vascular insufficiency and presence of biofilm in the ulcer that prevents healing. There are several hypotheses to explain the pathophysiological steps, referring to popliteal venous hypertension. Currently, the treatment of leg ulcer relies on due knowledge of ulcer pathophysiology and making an accurate diagnosis. Today, modern supportive dressings improve the patient's quality of life; however, their targeted application according to the protocol and indications is required. A new method of efficient wound biofilm exclusion today is the application of hydrofiber dressings containing a combination of silver ions and two disinfectants because they influence the exclusion and prevention of new biofilm formation in the ulcer.

**Key words:** chronic ulcer, infection, biofilm, antimicrobial dressings